

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-327578

(43)Date of publication of application : 19.11.2003

(51)Int.Cl. C07D249/08  
C07B 53/00  
C07C 41/30  
C07C 43/174  
C07D309/12  
C07D405/12  
C07F 7/18  
// C07B 61/00  
C07M 7:00

(21)Application number : 2003-035961

(71)Applicant : MITSUI CHEMICALS INC

(22)Date of filing : 14.02.2003

(72)Inventor : TSUNODA HIDETOSHI  
CHIBA KYOKO

(30)Priority

Priority number : 2002037693  
2002061377

Priority date : 15.02.2002  
07.03.2002

Priority country : JP

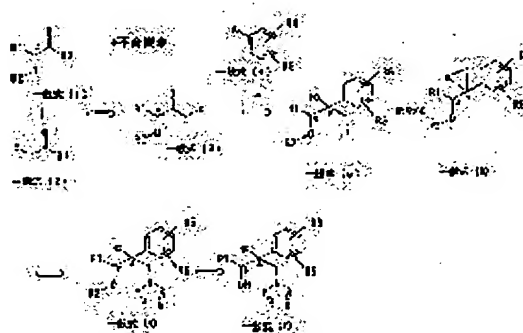
JP

## (54) METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-PHENYL-2,3-DIHYDROXYPROPYLAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing an optically active 2-phenyl-2,3-dihydroxypropylazole derivative, which is useful in the field of medicine and agrochemicals and is especially an intermediate for producing an optically active azole-based antifungal agent, by a short process inexpensively and stably and to obtain the new intermediate.

SOLUTION: The optically active 2-phenyl-2,3-dihydroxypropylazole derivative is provided by the following reaction process. In the production, racemization accompanied by the reaction does not occur and the compound having high optical purity and a desired configuration is selectively produced.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

15.07.2005

[Date of sending the examiner's decision of

BEST AVAILABLE COPY

rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-327578

(P2003-327578A)

(43) 公開日 平成15年11月19日 (2003. 11. 19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 249/08	5 2 3	C 0 7 D 249/08	5 2 3 4 C 0 6 2
C 0 7 B 53/00		C 0 7 B 53/00	C 4 C 0 6 3
C 0 7 C 41/30		C 0 7 C 41/30	4 H 0 0 6
43/174		43/174	4 H 0 3 9
C 0 7 D 309/12		C 0 7 D 309/12	4 H 0 4 9

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-35961(P2003-35961)

(22) 出願日 平成15年2月14日 (2003. 2. 14)

(31) 優先権主張番号 特願2002-37693(P2002-37693)

(32) 優先日 平成14年2月15日 (2002. 2. 15)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2002-61377(P2002-61377)

(32) 優先日 平成14年3月7日 (2002. 3. 7)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 角田 秀俊

千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内

(72) 発明者 千葉 恭子

千葉県茂原市東郷1144 三井化学株式会社内

最終頁に続く

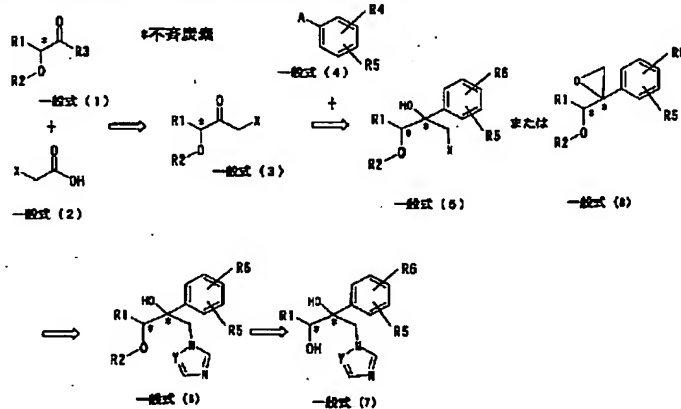
(54) 【発明の名称】 光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の製造法

## (57) 【要約】

【課題】 医農薬分野の有用な化合物であり、特に光学活性アゾール系抗真菌剤の製造中間体となる、光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の短工程で安価にかつ安定的な製造法と新規な中\*

\* 間体を提供する。

【解決手段】 下記反応工程により目的物を製造する。このとき、反応に伴うラセミ化が無く、高い光学純度で望む立体配置を有する化合物を選択的に製造しうる。

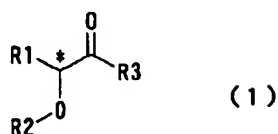


1

【特許請求の範囲】

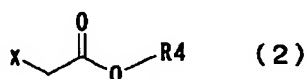
【請求項1】 一般式(1) [化1]

【化1】



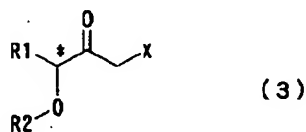
(式中R1は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロ環を示し、R2は水酸基の保護基としてのエーテル系の保護基、アセタール系の保護基またはシリル系の保護基を示し、R3は水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいカーボネート基、置換されてもよいアルキルオキシ基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいフェノキシ基または置換されてもよいアミノ基を示し、炭素原子上の\*は不斉炭素を意味し、R配置あるいはS配置を取ることができる。)で表される $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体と、一般式(2) [化2]

【化2】



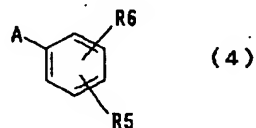
(式中、R4は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアリール基、アルカリ金属またはアルカリ土類金属を示し、Xはハロゲン原子を示す。)で表されるハロ酢酸誘導体を塩基性条件下反応させ、一般式(3) [化3]

【化3】



(式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体を製造し、さらに該ハロメチルケトン誘導体に一般式(4) [化4]

【化4】

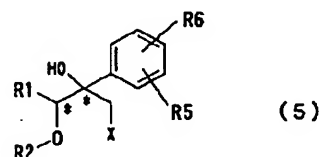


(式中R5およびR6は互いに独立してハロゲン原子、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミド基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルオキシ基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよい

2

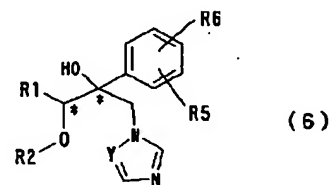
いフェニル基、置換されてもよいフェニルオキシ基、置換されてもよいヘテロ環または置換されてもよいヘテロ環オキシ基を示し、AはLi、MgX、ZnX、TiX<sub>3</sub>、Ti(OR7)、CuXまたはCuLiを示す。ただし、Xはハロゲン原子を示し、R7は低級アルキル基を示す。)で表されるフェニル金属試薬をジアステロ選択的に反応させ、一般式(5) [化5]

【化5】



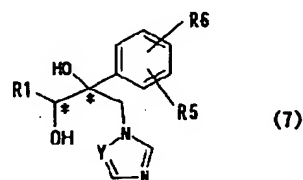
(式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性ハロメチルアルコール誘導体をトリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6) [化6]

【化6】



(式中R1、R2、R5、R6および\*は前記と同義である。Yは炭素原子又は窒素原子を示す。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を選択的に脱保護することで一般式(7) [化7]

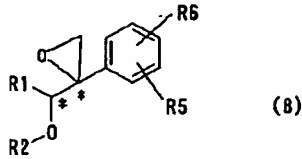
【化7】



(式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法。

【請求項2】 一般式(1) (式中R1、R2、R3\*は前記と同義である。)で表される $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体と、一般式(2) (式中、R4、Xは前記と同義である。)で表されるハロ酢酸誘導体を塩基性条件下反応させ、一般式(3) (式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体を製造し、さらに該ハロメチルケトン誘導体に一般式(4) (式中R5、R6、A、X、R7は前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステ

レオ選択的に反応させ、一般式(8) [化8]  
[化8]



(式中R1、R2、R5、R6、および\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体を製造し、さらに該光学活性エポキシド誘導体をトリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6) (式中R1、R2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を選択的に脱保護することで一般式(7)

(式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法。

【請求項3】 一般式(3) (式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体と、一般式(4) (式中R5、R6、Aは前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、一般式(5) (式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体を製造する方法。

【請求項4】 一般式(3) (式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体と、一般式(4) (式中R5、R6、Aは前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、一般式(8) (式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体を製造する方法。

【請求項5】 一般式(5) (式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体、あるいは一般式(8) (式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体と、トリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6) (式中R1、R2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造する方法。

【請求項6】 一般式(6) (式中R1、R2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を脱保護し、一般式(7) (式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法。

【請求項7】 R1がメチル基である請求項1から6の何れか一項に記載の製造法。

【請求項8】 R1がメチル基、R5、R6がハロゲン原子である請求項1から6の何れか一項に記載の製造法。

【請求項9】 一般式(5)においてR1がメチル基、R5、R6がハロゲン原子である光学活性ハロメチルアルコール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬分野をはじめ多方面において製造上の重要な化合物である光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の短工程な新規製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、AIDS等の感染による免疫不全患者の増加や高度医療の進展または高齢者の増加等による免疫力低下患者の増大によって、いわゆる日和見感染症に代表される真菌感染症が問題となっている。特に免疫低下者にとって、カンジタ症やアスペルギルス症等の深在性の真菌感染症は、生命にも拘わる重篤な場合も少なくなく、医療現場においては注意すべき感染症の一つである。従来、これら感染症に対してはフルコナゾールに代表されるアゾール系の抗真菌剤が多用されてきたが、近年、耐性菌の出現や基本的な作用不足が指摘されるようになり、より広範囲な菌種に有効でより強力な治療薬の開発が望まれている(医薬ジャーナル, vol137(7), pp.115-119)。

【0003】一方、近年開発中のアゾール系の抗真菌剤は、構造がより複雑化する傾向にあり、特にアゾールメチル基が結合する不斉炭素およびそれに連続して存在する不斉炭素部位をいかに効率よく構築するかが大きな技術上の問題点となっている(J. Med. Chem., Vol. 41, pp. 1869-1882, 1998)。しかし現在に至るまで、工業的な観点から、安価でかつ安定的な製造方法は確立されていない。

【0004】以下に従来の製造技術に関して述べる。連続する不斉部位の構築方法として、いずれの場合もα-ヒドロキシフェニルケトン誘導体を経由して、ケトン基に対するジアステレオ選択的な増炭エポキシ化を行なうことで構築している(Chem. Pharm. Bull., Vol. 41(6), p. 1035-1042, 1993)。しかし従来の製造法は、(1)ジアステレオ選択性が約4:1と悪く、(2)目的とする異性体のみ単離しようとする低収率であり、(3)工程数が長く、単離、精製工程が極めて煩雑であり、

(4)反応条件によってはラセミ化する等、工業的に見て極めて問題のある製造方法であった。加えて、α-ヒドロキシフェニルケトン誘導体自体の製造方法も多工程(Bioorg. Med. Chem. Lett., vol1(7), pp. 349-352, 199

50 1)、または不斉触媒等の高価な反応試薬(Tetrahedron

Letters, vol.37(36), pp.6531-6534, 1996)を必要とし、工業的な製造方法としては十分満足するものではなかった。近年、これらの既存法を改良したL-アラニンを出発原料とする新規な製造法も報告されているが(US6300522)、 $\alpha$ -ヒドロキシフェニルケトン誘導体を経由する点において根本的な問題を解決には至っておらず、必ずしも工業的に満足する製造方法ではなかった。

【0005】このように、より有用な新規アゾール系の抗真菌剤の開発が望まれているにも拘わらず、2つの不斉炭素有する光学活性な化合物であるため、従来の製造技術では、工業的な観点から安価でかつ安定的な製造方法は確立されておらず、これら中間体化合物に関して、より効率的な新規製造法の早急な開発が望まれている。

【0006】

【特許文献1】米国特許第6300522号公報

【0007】

【非特許文献1】医薬ジャーナル, vol.37(7), pp.115-119

【0008】

【非特許文献2】J.Med.Chem., Vol.41, pp.1869-1882, 1998

【0009】

【非特許文献3】Chem.Pharm.Bull., Vol.41(6), pp.1035-1042, 1993

【0010】

【非特許文献4】Tetrahedron Letters, vol.37(36), p.6531-6534, 1996

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、医薬分野における有用な化合物であり、特に光学活性なアゾール系抗真菌剤の製造過程において極めて重要な中間体となる、光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の製造に関して、工業的な観点から、短い工程で安価にかつ安定的に製造する方法と新規な中間体を提供することである。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決する為に鋭意検討を重ねた結果、光学活性な $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体を出発原料とし、ハロ酢酸誘導体と反応させ、医薬の非常に重要な中間体である光学活性なハロメチルケトン誘導体を製造し、さらに、アルキル化反応を、保護基の選択と反応条件によって、自由にアンチあるいはシン配置にできる、高ジアステレオ選択的反応を見出し、医薬の非常に重要な中間体である光学活性ハロメチルアルコール誘導体を製造し、さらに、選択的に脱保護を行うことで、医薬の非常に重要な中間体である光学活性2-フェニル-2,3-ジヒド

ロキシプロピルアゾール誘導体を得るまったく新しい製造ルートを見出した。

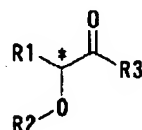
【0013】上記反応ルートにおいては、反応に伴うラセミ化がほとんど無く、高い光学純度で望む立体配置を有する化合物を選択的に製造できることを見出した。特に、光学活性な $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体として安価な乳酸誘導体を利用し、保護基としてシリル系の保護基を用い、光学活性な新規シリルオキシ-ハロアルキルケトン誘導体を経由し、非常に高いシン選択性でアルキル化が行えることを見出し、光学活性なアゾール系抗真菌剤の製造のために極めて重要な中間体である新規光学活性シリルオキシ-ハロメチルアルコール誘導体および光学活性シリルオキシ-エポキシド誘導体を得られることを見出した。これらにより、光学活性なアゾール系抗真菌剤の製造のために極めて重要な中間体であり、高い光学純度で望む立体配置を有する2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の製造が、工業的な観点から短い工程で安価にかつ安定的に行い得ることが可能となり、本発明を完成するに至った。

20 【0014】すなわち、本発明は以下の[1]～[9]に記載のとおりである。

[1] 一般式(1) [化9]

【0015】

[化9]



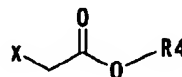
(1)

30 【0016】(式中R1は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロ環を示し、R2は水酸基の保護基としてのエーテル系の保護基、アセタール系の保護基またはシリル系の保護基を示し、R3は水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、置換されてもよいカーボネート基、置換されてもよいアルキルオキシ基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいフェノキシ基または置換されてもよいアミノ基を示し、炭素原子上の\*は不斉炭素を意味し、R配置あるいはS配置を取ることができる。)で表される $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体と、一般式

(2) [化10]

【0017】

[化10]



(2)

50 【0018】(式中、R4は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアリール基、アルカリ金属またはアルカリ土

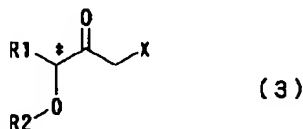
7

類金属を示し、Xはハロゲン原子を示す。)で表されるハロ酢酸誘導体を塩基性条件下反応させ、一般式(3)

[化11]

【0019】

[化11]

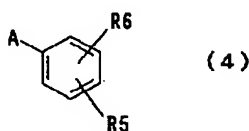


【0020】(式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体を製造し、さらに該ハロメチルケトン誘導体を一般式(4)

[化12]

【0021】

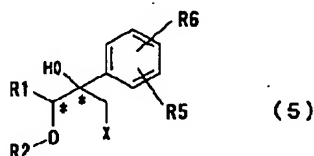
[化12]



【0022】(式中R5およびR6は互いに独立してハロゲン原子、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアミド基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキルオキシ基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアラールキルオキシ基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいフェニルオキシ基、置換されてもよいヘテロ環または置換されてもよいヘテロ環オキシ基を示し、AはLi、MgX、ZnX、TiX<sub>3</sub>、Ti(OR7)<sub>3</sub>、CuXまたはCuLiを示す。ただし、Xはハロゲン原子を示し、R7は低級アルキル基を示す。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、一般式(5) [化13]

【0023】

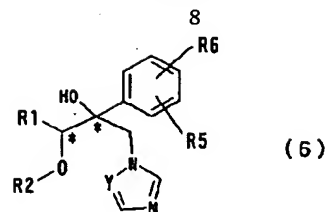
[化13]



【0024】(式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性ハロメチルアルコール誘導体をトリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6) [化14]

【0025】

[化14]



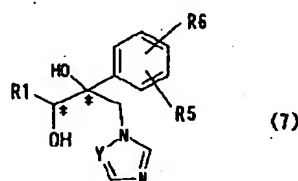
【0026】(式中R1、R2、R5、R6および\*は前記と同義である。Yは炭素原子又は窒素原子を示す。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を選択的に脱保護することで一般式(7)

10

[化15]

【0027】

[化15]



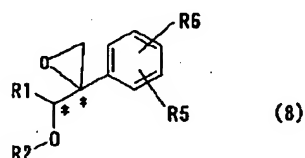
20

【0028】(式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法であり、[2] 一般式(1) (式中R1、R2、R3\*は前記と同義である。)で表されるα-ヒドロキシカルボン酸誘導体と、一般式(2) (式中、R4、Xは前記と同義である。)で表されるハロ酢酸誘導体を塩基性条件下反応させ、一般式(3) (式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体を製造し、さらに該ハロメチルケトン誘導体に一般式(4) (式中R5、R6、A、X、R7は前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、一般式(8) [化16]

30

【0029】

[化16]



40

【0030】(式中R1、R2、R5、R6、および\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体を製造し、さらに該光学活性エポキシド誘導体をトリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6) (式中R1、R2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造し、さらに該光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を選択的に脱保護することで一般式(7) (式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記

50

と同義である。)で表される光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法であり、[3] 一般式(3)(式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)で表されるハロメチルケトン誘導体と、一般式(4)(式中R5、R6、Aは前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、一般式(5)

(式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体を製造する方法であり、[4] 一般式(3)

(式中R1、R2、Xおよび\*は前記と同義である。)

で表されるハロメチルケトン誘導体と、一般式(4)

(式中R5、R6、Aは前記と同義である。)で表されるフェニル金属試薬をジアステレオ選択的に反応させ、

一般式(8)(式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体を製造する方法であり、[5] 一般式(5)

(式中R1、R2、R5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性ハロメチルアルコール誘導体、あるいは一般式(8)(式中R1、R2、R

5、R6、Xおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性エポキシド誘導体と、トリアゾールまたはイミダゾールと反応させ、一般式(6)(式中R1、R

2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を製造する方法であり、[6] 一般式(6)(式中R1、R

2、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体を脱保護し、一般式(7)(式中R1、R5、R6、Yおよび\*は前記と同義である。)

で表される光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造する方法であり、[7] R1がメチル基である

[1]から[6]の何れか一項に記載の製造法であり、[8] R1がメチル基、R5、R6がハロゲン原子である[1]から[6]の何れか一項に記載の製造法であり、[9] 一般式(5)においてR1がメチル基、R

5、R6がハロゲン原子である光学活性ハロメチルアルコール誘導体である。

[0031]

【発明の実施の形態】次に本発明の化合物についてさら

に詳細に説明する。本発明において「置換されてもよいアルキル基」とは、アルキル基の任意の位置が置換されてもよいアルキル基を意味する。アルキル基としては、

メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基またはアリル基等を挙げることができる。置換基として

は、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニト

ロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ

素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロ

ゲン原子等を挙げることができる。

素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0032】本発明において「置換されてもよいアルキル基」とは、アルキル基の任意の位置が置換されてもよいアルキル基を意味する。アルキル基として

は、ベンジル基、ナフチルメチル基、フェニルエチル基または9-フルオレニルメチル基等が挙げられる。置換

基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンま

たはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメト

キシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシル基、アルコキ

シカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロ

ゲン原子等を挙げることができる。

【0033】本発明において「置換されてもよいアリール基」とは、アリール基の任意の位置が置換されてもよいアリール基を意味する。アリール基としては、フェニ

ル基、ナフチル基、アントラセニル基、フルオレニル基またはフェナントレニル基等を挙げることができる。置換

基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタン

またはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメト

キシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシル基、アルコキ

シカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロ

ゲン原子等を挙げることができる。

【0034】本発明において「置換されていてもよいヘテロ環」とは、ヘテロ環の任意の位置が置換されていてもよいヘテロ環を意味する。ヘテロ環としては、テトラ

ヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペ

ラジニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ビリジル基、フルフリル基、テニル基、ビリジルメチル基、

ビリミジル基、ピラジル基、イミダゾイル基、イミダゾイルメチル基、インドリル基、インドリルメチル基、イ

ソキノリル基、キノリル基またはチアゾリル基等が挙げられる。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基ま

たはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル

基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノ

キシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ

素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0035】本発明において「水酸基の保護基としての



## 11、

エーテル系の保護基」とは、水酸基を保護する目的でエーテル結合を有する保護基を意味し、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、オクチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、フルオレニル基、トリチル基、ベンズヒドリル基等を挙げることができる。

【0036】本発明において「アセタール系の保護基」とは、水酸基を保護する目的でアセタール結合を有する保護基を意味し、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等を挙げることができる。

【0037】本発明において「シリル系の保護基」とは、水酸基を保護する目的でシリルオキシ結合を有する保護基を意味し、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができる。

【0038】本発明において「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等を挙げることができる。

【0039】本発明において「置換されていてもよいアシル基」とは、アシル基の任意の位置が置換されていてもよいアシル基を意味する。アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ビバロイル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンのシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0040】本発明において「置換されていてもよいカーボネート基」とは、カーボネート基の任意の位置が置換されていてもよいカーボネート基を意味する。カーボネート基としては、メチルカーボネート基、エチルカーボネート基、イソプロピルカーボネート基、ベンジルカーボネート基等を挙げることができる。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンのシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0041】本発明において「置換されてもよいアルキルオキシ基」とは、アルキルオキシ基の任意の位置が置換されてもよいアルキルオキシ基を意味する。アルキル

## 12

オキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基またはアリルオキシ基等を挙げることができる。置換基としては、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0042】本発明において「置換されてもよいアラルキルオキシ基」とは、アラルキルオキシ基の任意の位置が置換されてもよいアラルキルオキシ基を意味する。アラルキルオキシ基としては、ベンジルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フェニルエチルオキシ基または9-フルオレニルメチルオキシ基等が挙げられる。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0043】本発明において「置換されてもよいフェノキシ基」とは、フェノキシ基の任意の位置が置換されてもよいフェノキシ基を意味する。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0044】本発明において「置換されてもよいアミノ基」とは、アミノ基の任意の位置が置換されてもよいアミノ基を意味する。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基等を挙げることができる。

【0045】本発明において「アルカリ金属」とは、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム等を挙げることができる。

【0046】本発明において「アルカリ土類金属塩」とは、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムベリリウム等の塩を意味し、ハロゲン化マグネシウム、アルコキシマグネシウム、ハロゲン化カルシウム、

10

20

30

40

50

アルコシカルシウム、ハロゲン化ストロンチウム、ハロゲン化バリウム、ハロゲン化ベリリウム等が挙げられる。さらに詳しくは-MgCl、-MgBr、-MgOMe、-MgOEt等のマグネシウム塩、-CaCl、-CaBr、-CaOMe、-CaOEt等のカルシウム塩、-BaCl、-BaBr、-BaOMe、-BaOEt等のバリウム塩を挙げることができる。また、アゾール酢酸誘導体2分子が1つのアルカリ土類金属塩を形成することもできる。

【0047】本発明において「アルキルオキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0048】本発明において「アリールオキシカルボニル基」としては、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

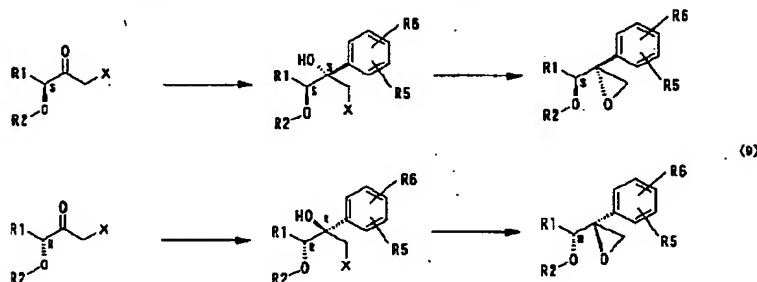
【0049】本発明において「置換されてもよいアミド基」とは、アミド基の任意の位置が置換されてもよいアミノ基を意味する。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基等を挙げることができる。

【0050】本発明において「置換されていてもよいヘテロ環オキシ基」とは、ヘテロ環オキシ基の任意の位置が置換されていてもよいヘテロ環オキシ基を意味する。ヘテロ環オキシ基としては、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロフランルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、ビベリジルオキシ基、モルホリニルオキシ基、ビベラジニルオキシ基、ピロリルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ビリジルオキシ基、フルフリルオキシ基、テニルオキシ基、ビリジルメチル\*

\*オキシ基、ビリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基、イミダゾイルオキシ基、イミダゾイルメチルオキシ基、インドリルオキシ基、インドリルメチルオキシ基、イソキノリルオキシ基、キノリルオキシ基またはチアゾリルオキシ基等が挙げられる。置換基としては、メチル基、tert-ブチル基またはベンジル基等のアルキル基、シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサン等のシクロアルキル基、フェニル基、水酸基、メトキシ基、ベンジルオキシ基またはメトキシエトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミド基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、フェノキシカルボニル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子等を挙げることができる。

【0051】一般式(3)のハロメチルケトン誘導体から一般式(5)の光学活性ハロメチルアルコール誘導体あるいは(8)の光学活性エポキシド誘導体へのジアステレオ選択的に反応とは、一般式(3)のハロメチルケトン誘導体の不斉炭素の立体に対し選択的に新しい不斉炭素を生じることであり、アンチ選択的とは、ある面上に炭素鎖をジグザグに置いたときに、光学活性な炭素原子上のR<sub>2</sub>O-基に対して逆側に水酸基を生じるものであり、シン選択的とは同じ側に水酸基を生じる選択性を意味する。ジアステレオ選択的に反応し得られた一般式(5)の光学活性ハロメチルアルコール誘導体は反応条件下あるいは塩基や熱等の処理によりジアステレオ選択性を保ったまま一般式(8)で表される光学活性エポキシドに誘導することができる。すなわち、アンチ選択的とは一般式(9) [化17]

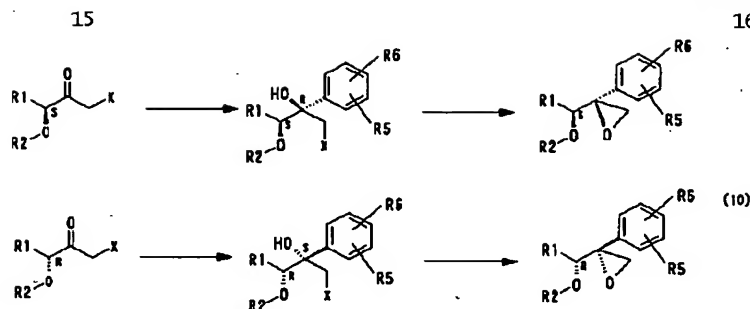
【0052】  
[化17]



【0053】に表されるようなジアステレオ選択性であり、(S)体から(S, S)体を生じ、(R)体から(R, R)体を生じる反応である。また、シン選択性と

は一般式(10) [化18]

【0054】  
[化18]



【0055】に表されるようなジアステレオ選択性であり、(S)体から(S, R)体を生じ、(R)体から(R, S)体を生じる反応である。

【0056】以下に、本発明の代表的な製造法について説明する。

【1】一般式(3)で表されるハロメチルケトン誘導体の製造法について述べる。一般式(1)で表される $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体に対し、一般式(2)で表されるハロ酢酸誘導体を塩基性条件下にて反応させることで一般式(3)で表されるハロメチルケトン誘導体を製造することができる。本反応は、炭素-炭素結合反応の後に、あるいは同時に脱炭酸反応を進行させることで、効率良くハロメチル基を導入することが可能である。また本反応において、出発原料に光学活性体を用いるが、反応による光学純度の低下はほとんど観察されない。

【0057】使用可能な塩基としては特に制限はないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロウンデセン等の有機アミン塩基が挙げられる。また、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルコキシドが挙げられる。また、水素化リチウム、水素化ナトリウム等の金属水素化合物が挙げられる。また、アルキルリチウム、Grignard試薬等の有機金属塩基、中でもn-ブチルリチウム、エチルマグネシウムブロマイド、n-ブチルマグネシウムクロライド、tert-ブチルマグネシウムクロライド等が挙げられる。また、ナトリウムアミド、リチウムアミド、マグネシウムアミド等の金属アミド塩基、中でもリチウムジイソプロピルアミド、ハロゲン化マグネシウムジアルキルアミド、中でも塩化マグネシウムジイソプロピルアミド等の金属アミド塩基等を挙げることができる。これらの塩基は単独あるいは併用して用いることができる。

【0058】使用可能な溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に制限はないが、水、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエー

ル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン等を挙げることができる。またこれら溶媒は単独で、あるいは2種以上の任意の比率での混合溶媒として使用可能である。

【0059】反応温度に関しては、 $-78^{\circ}\text{C}$ から使用する溶媒の沸点まで実施可能であるが、好ましくは、 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の温度範囲である。反応時間は特に制限はないが、数分から24時間、好ましくは30分から6時間の範囲である。

【0060】【2】一般式(5)で表されるハロメチルアルコール誘導体の製造法または(8)で表されるエポキシド誘導体の製造法について述べる。一般式(3)で表されるハロメチルケトン誘導体に対し、一般式(4)で表されるフェニル金属試薬を反応させることで一般式(5)または(8)で表される誘導体を製造することができる。この反応において、R2で示される水酸基の保護基とAで示される金属種の組み合わせにより、ジアステレオ選択性が変わり、適切な保護基と金属種を組み合わせることで、自由にシンあるいはアンチの立体を作り分けることができる。

【0061】概論すれば、R2.O基における酸素原子と反応に関与するカルボニル基が金属の配位により立体が固定された、いわゆるキレーションモデルにしたがって有機金属試薬が反応することで、高いアンチのジアステレオ選択性で目的物を得ることができる。より具体的には、S配置の化合物からはS-R配置の化合物を、R配置の化合物からはR-S配置の化合物を選択的に製造することができる。保護基として具体的にはベンジル基、メトキシメチル基等を用い、有機金属試薬としてGrignard試薬を用いることで高いアンチ選択性(>9:1)で目的の反応が行うことができる。

【0062】また、R2で示される水酸基の保護基を立体的に大きくし、適切な金属試薬を選択することで、高いシン選択性で目的物を得ることができる。より具体的には、S配置の化合物からはS-S配置の化合物を、R配置の化合物からはR-R配置の化合物を高いシン選択性(>5:1)で製造することができる。具体的には、保護基としてシリル系の保護基を用いることで非常に高いシン選択性(>7:1)で目的の反応が行うことがで

きる。シリル系の保護基としては、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。一般式(8)で表されるエポキシイド誘導体は、高いジアステレオ選択性で一般式(5)で表されるハロメチルアルコール誘導体が生成された後、反応条件下あるいは塩基や熱等の処理により環化反応が起こることによって得ることができる。この場合、初めの反応で生じたジアステレオ選択性は失われることはない。

【0063】また、本反応において、出発原料を光学活性体とした場合、反応による光学純度の低下はほとんど観察されない。使用可能なフェニル金属化合物としては、フェニルリチウム誘導体、フェニルマグネシウム誘導体、フェニル亜鉛誘導体、フェニルチタン誘導体、フェニル銅誘導体またはフェニル銅リチウム誘導体等を挙げることができる。さらに、反応系に様々な添加物を加え、ジアステレオ選択性を変化させ、あるいは収率を向上させることができる。添加物として具体的には、ルイス酸、4級アンモニウム塩、等が挙げられる。さらに詳しくは、 $\text{CeCl}_3$ 、 $\text{MgBr}_2$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{ZnBr}_2$ 、 $\text{CuCl}_2$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{BF}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{SnCl}_2$ 等が挙げられる。

【0064】使用可能な溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に制限はないが、水、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン等を挙げることができる。またこれら溶媒は単独で、あるいは2種以上の任意の比率での混合溶媒として使用可能である。

【0065】反応温度に関しては、 $-78^\circ\text{C}$ から使用する溶媒の沸点まで実施可能であるが、好ましくは、 $-40^\circ\text{C}$ から室温の範囲である。反応時間は特に制限はないが、数分から24時間、好ましくは30分から6時間の範囲である。

【0066】[3]一般式(6)で表されるアゾールメチルアルコール誘導体の製造法について述べる。一般式(5)または(8)で表される誘導体に対し、トリアゾールまたはイミダゾールを反応させることで一般式(6)で表されるアゾールメチルアルコール誘導体を製造することができる。反応は、トリアゾールまたはイミダゾールを単独あるいは塩基共存下で実施することが可能である。使用可能な塩基としては特に制限はないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジ

アザビシクロウンデセン等の有機アミン塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物、*n*-ブチルリチウム、エチルマグネシウムブロマイド、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド等の有機金属塩基、またはナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド等の金属アミド塩基等を挙げることができる。

【0067】使用可能な溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に制限はないが、水、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。またこれら溶媒は単独で、あるいは2種以上の任意の比率での混合溶媒として使用可能である。

【0068】反応温度に関しては、 $-20^\circ\text{C}$ から使用する溶媒の沸点まで実施可能であるが、好ましくは、 $0^\circ\text{C}$ から溶媒の沸点の温度範囲である。反応時間は特に制限はないが、数分から72時間、好ましくは30分から12時間の範囲である。

【0069】[4]一般式(7)で表される光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体の製造法について述べる。一般式(6)で表される光学活性アゾールメチルアルコール誘導体のR2で表される水酸基部分の保護基を選択的に脱保護化することで、一般式(7)で表される光学活性2-フェニル-2, 3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体を製造することができる。水酸基の脱保護方法は、脱保護される部分以外の構造に変化を与えない方法であれば特に制限はない。エーテル系の保護基の場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸または酢酸等による酸処理、あるいはパラジウム-炭素等を触媒とする接触水素化分解処理等により実施可能である。また、アセタール系の保護基の場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、ピリジニウム*p*-トルエンスルホン酸または酢酸等による酸処理等を用いることができ、シリル系の保護基の場合は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、ピリジニウム*p*-トルエンスルホン酸または酢酸等による酸処理、またはテトラ*n*-ブチルアンモニウムフルオリド等のフッ素アニオン処理によって実施可能である。

【0070】使用可能な溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に制限はないが、水、メタノール、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、酢酸

エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。またこれら溶媒は単独、あるいは2種以上の任意の比率での混合溶媒として使用可能である。

【0071】反応温度に関しては、 $-20^{\circ}\text{C}$ から使用する溶媒の沸点まで実施可能である。反応時間は特に制限は無いが、数分間から24時間、好ましくは30分間から6時間の範囲である。

【0072】なお、本発明の出発原料である一般式(1)で表される光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体は、市販で容易に入手可能であるか、または一般的に広く知られた方法で合成可能である。例えば、乳酸(Chem. Pharm. Bull., Vol. 41(6), pp. 1035-1042, 1993)、各種アミノ酸(Synthesis, 1987, p. 479)、 $\alpha$ -ハロカルボン酸誘導体(Tetrahedron Lett., 1985, Vol. 26, p. 5257)から既知の方法で合成可能である。また、製造方法として特に明記していない試薬および使用原料に関しては一般的に市販されており、いずれも入手は容易である。

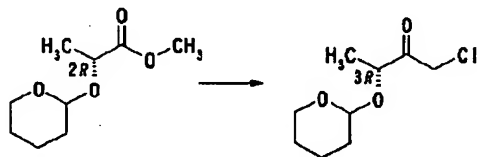
【0073】

【実施例】以下に、本発明の実施例を記載するが、本発明はこれらによって制限されるものではない。

【実施例1】(3R)-1-クロロ-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-ブタノンの合成[化19]

【0074】

【化19】



【0075】tret-ブチルマグネシウムクロライド(0.94M テトラヒドロフラン溶液)(200ml)に室温にてジイソプロピルアミン(19.4g)を加え、 $70^{\circ}\text{C}$ で1.5時間加熱還流後、室温まで冷却した(これを反応溶液Aとした)。別の反応容器に(2R)-メチル-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオネート(9.1g)を入れ、テトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、室温にてクロロ酢酸ナトリウム(11.3g)を加えた。これを氷冷し、塩化マグネシウム(9.3g)を少量ずつ加えてから室温で4時間攪拌した(これを反応溶液Bとした)。反応溶液Bを氷冷して反応溶液Aを内温 $5^{\circ}\text{C}$ 以下で滴下し、これを $70^{\circ}\text{C}$ で2時間加熱還流後、室温まで冷却した。反応溶液を氷冷下で硫酸(18.0g)/水(150ml)/酢酸エチル(225ml)の混合溶液に注加し、室温で

40分間攪拌した。この溶液を分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(426g, ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で単離精製し、目的化合物の保護基THPに由来する2種のジアステレオマーを黄色油状物質として得た。

【0076】収量=9.2g

収率=92%

10 ジアステレオマーA

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =4.65(dd, 1H,  $J$ =4.4, 2.8Hz), 4.45(quartet, 1H,  $J$ =6.8Hz), 4.42(d, 1H,  $J$ =16Hz), 4.36(d, 1H,  $J$ =16Hz), 3.91-3.82(m, 2H), 1.88-1.45(m, 6H), 1.41(d, 3H,  $J$ =6.8Hz)

ジアステレオマーB

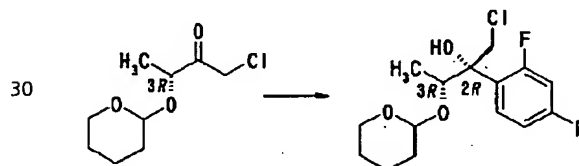
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =4.66(d, 1H,  $J$ =17Hz), 4.55(d, 1H,  $J$ =6.4, 2.4Hz), 4.42(d, 1H,  $J$ =17Hz), 4.25(quartet, 1H,  $J$ =6.8Hz), 3.56-3.50(m, 1H), 3.47-3.41(m, 1H), 1.92-1.49(m, 6H), 1.35(d, 3H,  $J$ =6.8Hz)

20 IR(neat, diastereomixture)  $\nu$ =2946, 2870, 1741, 1433, 1398, 1327, 1203, 1130, 1078, 1035, 974, 892, 874, 816,  $781\text{cm}^{-1}$

【0077】[実施例2] (2R,3R)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2-ブタノールの合成[化20]

【0078】

【化20】



【0079】窒素雰囲気化でマグネシウム(1.5g)をテトラヒドロフラン(25ml)に懸濁し、ヨウ素(50mg)を加えてから $25^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ で2,4-ジフルオロプロモベンゼン(11.0g)/テトラヒドロフラン(20ml)溶液を滴下した。室温で1.5時間攪拌しこれを溶液A(49.2g)とした。別の反応容器に実施例1で得られた化合物(2.0g)を入れ、テトラヒドロフラン(20ml)に溶解して $-20^{\circ}\text{C}$ に冷却した。これに溶液A(9.1g)を $-5^{\circ}\text{C}$ 以下で滴下し、 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $0^{\circ}\text{C}$ で1時間、 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $10^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を $5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1N塩酸(9ml)を加えてpH8に調整した。 $5^{\circ}\text{C}$ ~ $10^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後溶媒を減圧濃縮し、淡褐色残さを得た。

【0080】[反応のジアステレオ選択性]アンチ誘導体(2R,3R):シン誘導体(2S,3R)=10:1ジアステレオ選択性は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精

製を行わず混合物のまま、実施例3および4に記載の方法を実施し、(2S,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールおよび(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールに誘導した後、HPLCを用いて決定した(分析条件/ YMC-PACK ODS A-303, 溶離液組成 メタノール: 水: 酢酸= 70: 30: 0.2, 検出法 UV 254nm)。また、上記操作により得られた淡褐色残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(68g, ヘキサン-酢酸エチル= 4: 1)にて単離精製して、(2R, 3R)の立体配置を持つ主生成物のテトラヒドロピラン部位に由来する2種のジアステレオマー混合物を白色アモルファスとして得た。

【0081】収量=2.0g

収率=64%

アンチ誘導体(2R, 3R)のジアステレオマーA

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.71(td, 1H, J=9.0, 6.8Hz), 6.94-6.89(m, 1H), 6.83-6.76(m, 1H), 4.61(dd, 1H, J=4.8, 2.4Hz), 4.38(d, 1H, J=11Hz), 4.21(d, 1H, J=11Hz), 4.12(quartet, 1H, J=6.8Hz), 4.00(s, 1H), 3.52-3.46(m, 2H), 1.86-1.32(m, 6H), 1.27(d, 3H, J=6.8Hz)

アンチ誘導体(2R, 3R)のジアステレオマーB

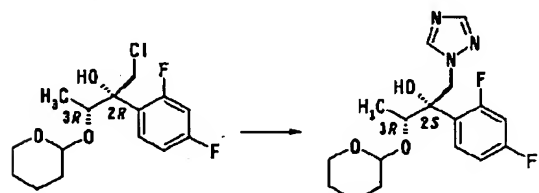
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.62(td, 1H, J=8.8, 6.4Hz), 6.94-6.89(m, 1H), 6.83-6.76(m, 1H), 4.29(m, 1H), 4.03(quartet, 1H, J=6.4Hz), 4.00(s, 1H), 3.95(dd, 1H, J=11, 2.4Hz), 3.91(dd, 1H, J=11, 2.4Hz), 3.46-3.37(m, 2H), 1.86-1.32(m, 6H), 1.13(dd, 3H, J=1.2, 6.4Hz)

IR(KBr-disk, diastereomixture) ν=3437, 3079, 2943, 2873, 1736, 1616, 1502, 1469, 1421, 1356, 1273, 1201, 1121, 1084, 1025, 973, 927, 863, 815, 756, 726, 680, 632, 558, 543, 515cm<sup>-1</sup>

【0082】[実施例3] (2S,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの合成[化21]

【0083】

[化21]



【0084】窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(0.36g)をN,N-ジメチルホルムアミド(6m l)に懸濁し、氷冷下で1,2,4-トリアゾールを少量ずつ加え、室温で40分間攪拌した。これに実施例2で得られたジアステレオマー混合物(0.71g)/ N,N-ジメチルホルムアミド(5m

l) 溶液を滴下し、室温で4時間、70°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、氷水中に注加して1N塩酸でpH4に調整した。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(32g, クロロホルム-メタノール=25: 1)にて単離精製して、テトラヒドロピラン部位に由来する2種のジアステレオマー混合物を淡黄色アモルファスとして得た。この反応では、不斉炭素の立体構造はアンチで変わらないが、塩素原子がトリアゾールに変わることによって2位の立体表記が(R)から(S)に変化する。

【0085】収量=0.68g

収率=86%

ジアステレオマーA

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.12(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=11Hz), 7.55(td, 1H, J=9.0, 6.8Hz), 6.80-6.69(m, 1H), 5.15(dd, 1H, J=14, 1.2Hz), 4.78(s, 1H), 4.62-4.61(m, 1H), 4.56(dd, 1H, J=14, 1.2Hz), 4.10(quartet, 1H, J=6.4Hz), 3.45-3.41(m, 2H), 1.86-1.34(m, 6H), 1.17(dd, 3H, J=6.4, 1.2Hz)

ジアステレオマーB

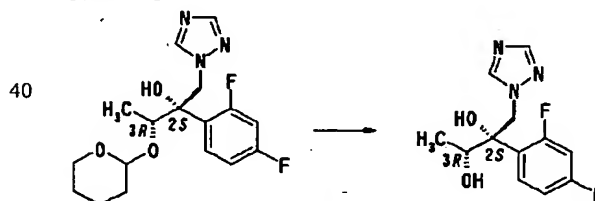
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.05(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=11Hz), 7.44(td, 1H, J=9.0, 6.4Hz), 6.80-6.69(m, 1H), 4.98(dd, 1H, J=14, 1.2Hz), 4.48(d, 1H, J=14, 0.8Hz), 4.41(s, 1H), 4.16(qd, 1H, J=6.0, 0.8Hz), 3.41-3.38(m, 2H), 1.86-1.34(m, 6H), 1.13(d, 3H, J=6.0Hz)

IR(neat, diastereomixture) ν=3392, 3128, 2945, 2872, 1669, 1616, 1502, 1419, 1387, 1274, 1203, 1137, 1078, 1033, 973, 872, 816, 729, 680, 660, 551cm<sup>-1</sup>

【0086】[実施例4] (2S,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールの合成[化22]

【0087】

[化22]



【0088】実施例3で得られた化合物(0.51g)をエタノール(7m l)に溶解し、ピリジニウムパラトルエン sulfonate(149mg)を加えて室温で1時間、55°Cで2.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却してから濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減

圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(32g, クロロホルム-メタノール=9:1)にて単離精製して、目的化合物を白色アモルファスとして得た。

【0089】収量=0.22g

収率=57%

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.03(d, 1H, J=1.2Hz), 7.76(s, 1H), 7.54(td, 1H, J=9.2, 6.4Hz), 6.83-6.78(m, 1H), 6.72(ddd, 1H, J=12, 8.8, 2.8Hz), 5.03(d, 1H, J=14, 1.6Hz), 4.56(dd, 1H, J=14, 1.6Hz), 4.00(quartet, 1H, J=6.4Hz), 2.65(d, 1H, J=5.2Hz), 1.26(dd, 3H, J=6.4, 1.2Hz)

IR(KBr-disk) ν=3406, 3136, 2982, 2938, 1618, 1501, 1421, 1277, 1207, 1139, 1082, 1021, 967, 853, 815, 663, 633, 548cm<sup>-1</sup>

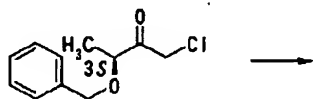
【0090】[実施例5] (3S)-1-クロロ-3-ベンジルオキシ-2-ブタノールの合成[化23]

【0091】

[化23]



【0092】(2S)-メチル-2-ベンジルオキシプロピオネート(4.70g, 24.2mmol)をTHF(20ml)に溶解し、クロロ酢酸ナトリウム(5.63g)および塩化マグネシウム(4.61g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間攪\*



【0096】実施例5で得られた化合物(3.19g, 15mmol)をTHF(15ml)に溶解し、-15°Cに冷却した。予め2,4-ジフルوروبロモベンゼン(3.47g, 18mmol)から調製したグリニヤ試薬(THF/20ml)を-5°C以下で滴下した。反応液を30分間攪拌の後、水(20ml)を5°C以下で滴下し、続いて1N-塩酸(30ml)を5°C以下で滴下した。酢酸エチル(50ml)で抽出し、2回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、淡褐色残さを得た。

【0097】[ジアステレオ選択性]

アンチ誘導体(2S,3S): シン誘導体(2R,3S)=10:1  
ジアステレオ選択性は、得られた淡褐色残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することなく混合物のまま<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)を測定し、各ピークの積分比から決定した。さらに、上記操作で得られた淡褐色残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, 200g, ヘキサン-酢酸エチル=10:1→6:1)で単離精製し、標題化合物を得た。

\* 拌した(A液)。市販の0.97Mtert-ブチルマグネシウムクロライド-THF溶液(100ml)に、窒素雰囲気下、室温にて、ジイソプロピルアミン(9.90g)を滴下し、65~70°Cに1時間加熱攪拌した(B液)。A液を-15°Cに冷却し、B液を滴下した(滴下時の内温は0°C以下を保った)。滴下終了後、反応液を65~70°Cに加温し、2時間攪拌した。反応液を冷却後、氷冷した酢酸エチル(100g)-10%硫酸(90g)の混合液に注加し、そのまま30分間攪拌した。有機層を分取し、5%-食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, 100g, ヘキサン-酢酸エチル=10:1→8:1)で単離精製した。

【0093】収量=4.06g

収率=79%

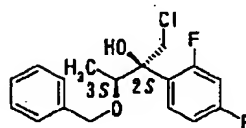
<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.40-7.30(m, 5H), 4.61(d, 1H, J=11.5Hz), 4.53(d, 1H, J=11.5Hz), 4.46(d, 1H, J=14.5Hz), 4.39(d, 1H, J=14.5Hz), 4.15(q, 1H, J=6.8Hz), 1.40(d, 3H, J=6.8Hz)

IR(neat) ν=3033, 2986, 2939, 2870, 1742, 1497, 1455, 1396, 1308, 1115, 741, 699cm<sup>-1</sup>

【0094】[実施例6] (2S,3S)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ベンジルオキシ-2-ブタノールの合成[化24]

【0095】

[化24]



【0098】アンチ誘導体(2S,3S)の収量=2.50g

アンチ誘導体(2S,3S)の収率=51%

アンチ誘導体(2S,3S)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.67-7.60(m, 1H), 7.28-7.25(m, 3H), 7.08-7.05(m, 2H), 6.94-6.90(m, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 4.49(d, 1H, J=11.7Hz), 4.27(d, 1H, J=11.7Hz), 4.20(d, 1H, J=11.2Hz), 3.92-3.87(m, 2H), 3.17(s, 1H), 1.22(dd, 3H, J=0.7, 6.4Hz)  
IR(neat) ν=3538, 3066, 3032, 2978, 2938, 2873, 1616, 1501, 1420, 1271, 1131, 1091, 973, 852, 750, 698cm<sup>-1</sup>

シン誘導体(2R,3S)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.74-6.5(m, 1H), 7.38-7.31(m, 5H), 6.94-6.87(m, 1H), 6.79-6.71(m, 1H), 4.70(d, 1H, J=11.6Hz), 4.47(d, 1H, J=11.6Hz), 4.11-4.00(m, 3H), 2.99(s, 1H), 1.01(d, 3H, J=5.9Hz)

このとき、原料であるBCMを1.33g回収した。BCMの回収を考慮すると、換算収率は87%であった。



【0099】[実施例7] (2S,3S)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ベンジルオキシ-2-ブタノールの合成[化25]

\* 【0100】  
【化25】



【0101】窒素雰囲気下、マグネシウム(6.0g, 46mmol)をテトラヒドロフラン(120ml)に分散させ、よう素(5mg)を加えて攪拌した。2,4-ジフルオロプロモベンゼン(48g, 248mmol)のテトラヒドロフラン(120ml)溶液を、内温が30~35℃になるように滴下し、グリニヤ試薬Aとした。別途、無水塩化セリウム(10g, 40.8mmol)を減圧下、130℃で1時間乾燥した。室温まで冷却した後、窒素雰囲気下にてテトラヒドロフラン(40ml)を加えて、懸濁の状態30分間超音波処理を行ない懸濁溶液Bとした。続いて、実施例5で得られた化合物(4.34g, 20.4mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を、懸濁溶液Bに加え、さらに30分間超音波処理を行なった。テトラヒドロフラン(4ml)を懸濁溶液Bに追加した後、0℃から-5℃に保って、上記で調整したグリニヤ試薬A(24ml, 24mmol)を滴下した。滴下後更に12時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(200ml)を滴下、酢酸エチル(400ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400ml)、飽和

※食塩水(400ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮して、淡褐色残さを得た。

【0102】[ジアステレオ選択性]

アンチ誘導体(2S,3S):シン誘導体(2R,3S)=10:1  
ジアステレオ選択性の決定は、実施例6と同様に行なった。さらに、上記操作で得られた淡褐色残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, 200g, ヘキサン-酢酸エチル=10:1→6:1)で単離精製し、標題化合物を得た。

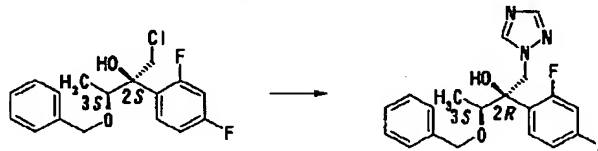
アンチ誘導体(2S,3S)の収量=6.13g

アンチ誘導体(2S,3S)の収率=92%

20 <sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)およびIR(neat)値は、実施例6と一致した。

【0103】[実施例8] (2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ベンジルオキシ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの合成[化26]

【0104】  
【化26】



【0105】60%-水素化ナトリウム(800g, 20mmol)をDMF(7g)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷冷にてトリアゾール(1.38g, 20mmol)を粉体装入した(内温は15℃以下を保持した)。氷冷下にて1時間攪拌し、ほぼ均一な淡褐色溶液を得た後に、実施例8で得られた化合物(1.63g, 5mmol)をDMF(7g)に溶解した溶液を10℃以下で滴下装入した。反応液を70~75℃に加温し、6時間攪拌した。反応液を冷却後、水(60g)に注加し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。水洗(60gで3回)をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, 100g, ヘキサン-酢酸エチル=1:2)で単離精製し、黄色シロップを得た。この反応では、不斉炭素の立体構造はアンチで変わらないが、塩素原子がトリアゾールに変わることによって2位の立体表記が(S)から(R)に変化する。

【0106】収量=1.33g  
収率=80%

<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.99(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.29-7.26(m, 3H), 7.10-7.08(m, 2H), 6.80-6.75(m, 1H), 6.71-6.65(m, 1H), 4.96(d, 1H, J=14.5Hz), 4.53(d, 1H, J=10.4Hz), 4.45(d, 1H, J=14.5Hz), 4.36(s, 1H), 4.27(d, 1H, J=10.4Hz), 3.90(q, 1H, J=6.1Hz), 1.25(d, 3H, J=6.1Hz)

IR(neat) ν=3259, 3166, 3086, 1617, 1502, 1274, 1135, 1096, 966, 858, 747, 667cm<sup>-1</sup>

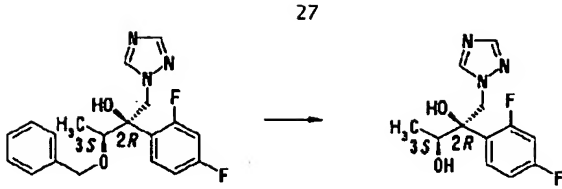
40 このシロップのうち1.1gから結晶化(ヘキサン-THF)し、乳白色結晶を得た。

収量=960mg

【0107】[実施例9] (2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールの合成[化27]

【0108】  
【化27】





【0109】実施例8で得られた化合物(719g, 2mmol)をメタノール(30ml)に溶解し、10%-パラジウム/炭素(0.3g)を加え、オートグレース中、水素初期圧(1.0MPa)、50℃にて8時間撹拌した。反応液から触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。

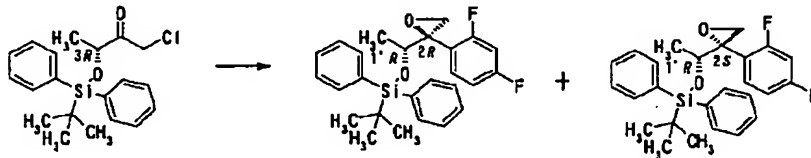
【0110】収量=480mg

収率=89%

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.03(d, 1H, J=1.2Hz), 7.76(s, 1H), 7.54(td, 1H, J=9.2, 6.4Hz), 6.83-6.78(m, 1H), 6.72(ddd, 1H, J=12.8, 8.8, 2.8Hz), 5.03(d, 1H, J=14.1, 6Hz), 5.01(s, 1H), 4.56(dd, 1H, J=14, 1.6Hz), 4.00(quartet, 1H, J=6.4Hz), 2.65(d, 1H, J=5.2Hz), 1.26(dd, 3H, J=6.4, 1.2Hz)

IR(KBr-disk) ν=3406, 3136, 2982, 2938, 1618, 1501, 1421, 1277, 1207, 1139, 1082, 1021, 967, 853, 815, 663, 633, 548cm<sup>-1</sup>

【0111】[実施例10] (3R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-クロロ-2-ブタノンの合成[化28]



【0117】実施例10で合成した化合物(3.61g, 10mmol)を用い実施例2と同様に処理し、標題化合物を無色透明シロップとして得た(ジアステレオマー混合物)。

【0118】[ジアステレオ選択性]

アンチ誘導体(1'R,2S): シン誘導体(1'R,2R)=1:

7.25

ジアステレオ選択性は、<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)を測定し、各ピークの積分比から決定した。

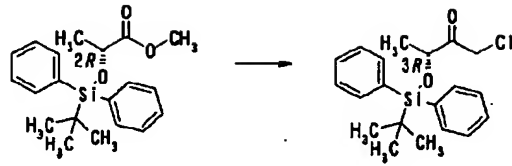
収量=2.20g (ジアステレオマー混合物)

収率=50%

アンチ誘導体(1'R,2S)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(270MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.74-7.21(m, 11H), 6.90-6.71(m, 2H), 3.99(q, 1H, J=6.0Hz), 2.99(d, 1H, ※

※【0112】  
[化28]



【0113】(2R)-メチル-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロピオネート(6.83g, 20mmol)を用い、実施例1と同様に処理し、標題化合物を無色透明シロップとして得た。

【0114】収量=5.78g

収率=80%

<sup>1</sup>H-N.M.R.(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.70-7.59(m, 4H), 7.49-7.32(m, 6H), 4.52(d, 1H, J=17.1Hz), 4.38(d, 1H, J=17.4Hz), 4.38(q, 1H, J=6.9Hz), 1.24(d, 3H, J=6.9Hz), 1.11(s, 9H)

【0115】[実施例11] (2R)-2-[(1'R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシランおよび(2S)-2-[(1'R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシランの合成[化29]

【0116】

※【化29】

※J=5.8Hz), 2.78(d, 1H, J=5.8Hz), 1.02(s, 9H), 1.02(d, 3H, J=6.0Hz)

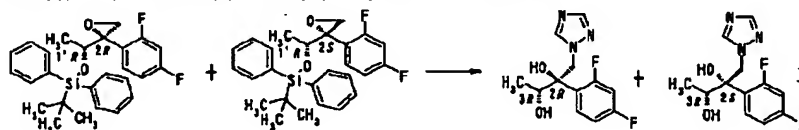
シン誘導体(1'R,2R)

<sup>1</sup>H-N.M.R.(270MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.74-7.21(m, 11H), 6.90-6.71(m, 2H), 4.02(q, 1H, J=6.2Hz), 3.18(d, 1H, J=5.3Hz), 2.82(dd, 1H, J=1.0, 5.3Hz), 1.06(s, 9H), 0.95(dd, 3H, J=1.7, 6.2Hz)

【0119】[実施例12] (2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールおよび(2S,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールの合成[化30]

【0120】

※【化30】



【0121】60%-水素化ナトリウム(400g, 10mmol)をDMF(7g)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷冷にてトリアゾール(690mg, 10mmol)を粉体装入した(内温は15°C以下を保持した)。氷冷下にて1時間攪拌し、ほぼ均一な淡褐色溶液を得た後に、実施例11で得られたジステレオマー混合物(1.10g, 2.5mmol)をDMF(7g)に溶解した溶液を10°C以下で滴下装した。反応液を70~75°Cに加熱し、6時間攪拌した。反応液を冷却後、水(30g)に注加し、酢酸エチル(50ml)で抽出した。水洗(30gで3回)をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮した。得られた残さをテトラヒドロフラン(10g)に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド(980mg, 3.75mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水(10g)および酢酸エチル(20g)を加え、10分間攪拌の後、有機層を分取した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物をジステレオマー混合物の淡黄色シロップとして得た。

#### 【0122】[ジステレオマー比]

アンチ誘導体(1'R,2S):シン誘導体(1'R,2R)=1:7.25

ジステレオ比は、HPLCによる分析によって決定した。分析条件/VMC-PACK ODS A-303, 溶離液組成 メタノール:水:酢酸=70:30:0.2, 検出法 UV 254nmさらに、上記操作によって得られたジステレオマー混合物である淡黄色シロップからトルエンを用いて結晶化させ、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオール(498mg, 74%)を優先的に白色結晶として得た。

\*

\*【0123】融点:116-117°C

ジステレオマー過剰率=96%de

分析条件/VMC-PACK ODS A-303, 溶離液組成 メタノール:水:酢酸=70:30:0.2, 検出法 UV 254nm

光学純度=99%ee

【0124】光学純度の測定は、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,3-ブタンジオールをChem.Pharm.Bull.41(6)1035-1042(1993)に記載の方法に準じて既知化合物である(2S,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシランに誘導し、HPLC分析によって決定した。分析条件/DAICEL CHIRALCEL OF, 溶離液組成 ヘキサン:2-プロパノール:ジエチルアミン=60:40:0.1, 検出法 UV 254nm

(2R,3R)体

<sup>1</sup>H-N.M.R.(270MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.84(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.46-7.37(m, 1H), 6.80-6.72(m, 2H), 4.87-4.77(m, 3H), 4.36-4.29(m, 1H), 2.63(d, 1H, J=9.2Hz), 0.97(d, 3H, J=6.5Hz)

(2S,3R)体

<sup>1</sup>H-N.M.R.(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)は、実施例4と一致した。

#### 【0125】

【発明の効果】医薬品の非常に重要な中間体である、光学活性ハロメチルアルコール誘導体および光学活性エポキシド誘導体の高立体選択的製造法を見出し、工業的な観点から光学活性2-フェニル-2,3-ジヒドロキシプロピルアゾール誘導体が短工程で安価にかつ安定的に製造することが可能となった。

フロントページの続き

(S1)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード(参考)
C 07 D 405/12		C 07 D 405/12	
C 07 F 7/18		C 07 F 7/18	H
			S
// C 07 B 61/00	3 0 0	C 07 B 61/00	3 0 0
C 07 M 7:00		C 07 M 7:00	

Fターム(参考) 4C062 AA22

4C063 BB08 CC41 CC78 EE05  
4H006 AA02 AC21 AC41 BB25 GN24  
GP01 GP10 GP20  
4H039 CA10 CA62 CD90 CG40  
4H049 VN01 VP01 VQ24 VQ57 VR23  
VR41 VS24 VS29 VT48 WV16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY:**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**